·医学循证·

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合化疗一线治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析

史健[*]，王亚静，侯冉，黄娅婕，段晓阳

050000 河北省石家庄市，河北医科大学第四医院肿瘤内科
[*]通信作者：史健，主任医师/教授/博士生导师；E-mail：shijian6668@126.com
史健和王亚静为共同第一作者

【摘要】 **背景** 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）的靶向治疗已成为表皮生长因子受体（EGFR）突变晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的规范治疗方案，但临床发现不可避免的原发性或继发性耐药最终导致了疾病进展。为此，寻找早期预测有效人群的标志物和探索延长或逆转继发性耐药的优化治疗方案成为国内外研究重点，EGFR-TKI 的靶向联合治疗成为探索的模式之一。**目的** 依据国内外文献数据系统评价 EGFR-TKI 联合化疗一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库发布的有关 EGFR-TKI 联合化疗对比单药 EGFR-TKI 一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者疗效及安全性的随机对照试验，检索时间为建库至 2023 年 11 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据并评价纳入研究的偏倚风险，对无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）以及≥ 3 级不良反应等数据收集和分析。基于基线临床特征进行亚组分析，使用 RevMan 5.4.1 版本进行数据统计分析。**结果** 纳入符合条件的 10 项研究，共 2 029 例患者，其中 EGFR-TKI 联合化疗组 1 049 例患者，单纯 EGFR-TKI 组 980 例患者。Meta 分析结果显示，与单纯 EGFR-TKI 组相比，EGFR-TKI 联合化疗组可延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.54，95%CI=0.49~0.60，P<0.000 01）和 OS（HR=0.69，95%CI=0.59~0.79，P<0.000 01）。与单纯 EGFR-TKI 组相比，EGFR-TKI 联合化疗组可提高 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 ORR（OR=1.95，95%CI=1.57~2.42，P<0.000 01）和 DCR（OR=1.76，95%CI=1.13~2.74，P=0.01）。在伴随脑转移的患者中，与单纯 EGFR-TKI 治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.42，95%CI=0.34~0.52，P<0.000 01）和 OS（HR=0.69，95%CI=0.51~0.94，P=0.02）。在基线无脑转移的患者中，与单纯 EGFR-TKI 治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.62，95%CI=0.53~0.72，P<0.000 01）。EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的≥ 3 级不良反应发生率高于单纯 EGFR-TKI 治疗（OR=4.25，95%CI=2.74~6.61，P<0.000 01）。**结论** EGFR-TKI 联合化疗可显著延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线 PFS 及 OS，尤其是基线脑转移患者；但不良反应发生率增加，尤其是≥ 3 级血液学毒性发生率，整体是安全可控的。

【关键词】 非小细胞肺癌；表皮生长因子受体突变；表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；联合治疗；Meta 分析
【中图分类号】 R 730.26 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0351

Efficacy and Safety of EGFR-TKI Combined with Chemotherapy for the First-line Treatment of EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer：a Meta-analysis

SHI Jian[*]，*WANG Yajing*，*HOU Ran*，*HUANG Yajie*，*DUAN Xiaoyang*
Medical Oncology，*the Fourth Hospital of Hebei Medical University*，*Shijiazhuang 050000*，*China*
[*]*Corresponding author*：*SHI Jian*，*Chief physician/Professor/Doctoral supervisor*；*E-mail*：*shijian6668@126.com*
SHI Jian and WANG Yajing are co-first authors

基金项目：河北省科技厅自然基金处项目（S2018206002）
引用本文：史健，王亚静，侯冉，等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合化疗一线治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0351.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
SHI J，WANG Y J，HOU R，et al. Efficacy and safety of EGFR-TKI combined with chemotherapy for the first-line treatment of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer：a meta-analysis［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

【Abstract】 **Background** Targeted therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) has become a standardized treatment option for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), but clinical findings of unavoidable primary or secondary resistance ultimately lead to disease progression. For this reason, finding markers for early prediction of effective populations and exploring optimized therapeutic regimens to prolong or reverse secondary resistance have become the focus of research at home and abroad, and targeted combination therapy with EGFR-TKI has become one of the modes explored. **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of EGFR-TKI combined with chemotherapy for the first-line treatment of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer based on data from domestic and international literature. **Methods** Three professionally recognized databases, PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library, were searched for randomized controlled trials eligible for the efficacy and safety of EGFR-TKI combination chemotherapy versus single-agent EGFR-TKI for the first-line treatment of patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer published from the time of construction to November 2023. Data on progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR), and grade ≥ 3 adverse events were collected and analyzed by two investigators who independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of bias of the included studies. Subgroup analyses were performed based on baseline clinical characteristics, and data were statistically analyzed using RevMan 5.4.1. **Results** Ten eligible studies with a total of 2 029 patients were included, including 1 049 patients in the experimental group of EGFR-TKI combined with standard chemotherapy; and 980 patients in the control group of EGFR-TKI alone. Meta-analysis showed that compared with EGFR-TKI monotherapy, EGFR-TKI combination chemotherapy prolonged PFS (HR=0.54, 95%CI=0.49-0.60, P<0.000 01) and OS (HR=0.69, 95%CI=0.59-0.79, P<0.000 01). Compared with EGFR-TKI monotherapy, EGFR-TKI combination chemotherapy improved ORR (OR=1.95, 95%CI=1.57-2.42, P<0.000 01) and DCR (OR=1.76, 95%CI=1.13-2.74, P=0.01) in patients with advanced NSCLC with EGFR mutations.In patients with concomitant brain metastases, EGFR-TKI combination chemotherapy prolonged PFS (HR=0.42, 95%CI=0.34-0.52, P<0.000 01) and OS (HR=0.69, 95%CI=0.51-0.94, P=0.02) in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC compared with single-agent EGFR-TKI treatment.In patients without brain metastases at baseline, EGFR-TKI combination chemotherapy prolonged PFS compared with single-agent EGFR-TKI treatment in patients with advanced NSCLC with EGFR mutations (HR=0.62, 95%CI=0.53-0.72, P<0.000 01). The incidence of grade ≥ 3 adverse reactions was higher with EGFR-TKI combination chemotherapy than with single-agent EGFR-TKI treatment in patients with advanced NSCLC with EGFR mutations (OR=4.25, 95%CI=2.74-6.61, P<0.000 01). The incidence of grade ≥ 3 adverse reactions was higher in the combination therapy group than in the monotherapy group. **Conclusion** EGFR-TKI combination chemotherapy significantly prolongs first-line PFS and OS in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer, especially in patients with baseline brain metastases. The incidence of adverse events was increased in the combination therapy group, particularly the incidence of grade ≥ 3 hematologic toxicity, but was overall safe and manageable.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor mutations; Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; Combination therapy; Meta-analysis

肺癌的发病率在全球高居首位，是癌症死亡的首要原因[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌最常见的组织学类型，约占所有肺癌的 85%[2]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptors，EGFR）的异常激活可以通过启动 MAPK、PI3K-AKT 以及 STAT3/5 等信号通路促进细胞的增殖及转移[3]。EGFR 作为 NSCLC 常见的致癌驱动基因，尤其是在不吸烟的亚洲女性肺腺癌患者中，EGFR 突变率高达 67%[4]，其中 EGFR 19 外显子的缺失突变和 EGFR 21 外显子 L858R 突变是常见的突变类型，约占 EGFR 突变的 90%[5]。因此，针对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKI）的开发使 NSCLC 的传统治疗模式产生了巨大变革。

既往众多临床试验表明，EGFR-TKI 的一线治疗疗效优于传统的含铂双药化疗，使中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）延长至 9~19 个月，且不良反应发生率更低，因其良好的疗效及较高的耐受性，EGFR-TKI 已被 NCCN 指南推荐为 EGFR 突变 NSCLC 患者的一线治疗[5-6]。然而，EGFR-TKI 的治疗效果在不同患者间有显著差异，无论初始的治疗效果如何，几乎所有的患者会不可避免地出现获得性耐药，尤其是第三代 EGFR-TKI 耐药后机制更复杂且耐药后无标准的治疗方案[7]，这给一线治疗的长期获益带来巨大挑战。究其原因，考虑为 EGFR 突变的 NSCLC 具有显著的肿瘤异质性，EGFR 野生型及突变型细胞亚群可以存在于

同一原发 NSCLC 中，EGFR 突变的细胞亚群中可能携带不同的共突变[8]。具有不同遗传背景的细胞亚群对不同的治疗药物敏感。因此，覆盖各种亚群提高肿瘤的缓解率以及防止耐药性产生的优化治疗策略成为研究重点，在无新药上市之前，对联合治疗的模式进行探索确有必要。

化疗作为传统的治疗方式，直接杀死肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用。临床前研究表明化疗与 EGFR-TKI 的联合治疗可以延缓获得性耐药的产生，培美曲塞可以通过抑制胸苷酸合成酶介导的胸苷酸代谢，延缓吉非替尼的耐药[9]。MONCIA 等[10]研究表明培美曲塞可减少 EGFR T790M 突变及上皮－间质转化介导的 EGFR-TKI 耐药。既往多项研究表明，年龄、吸烟史、美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分、种族、脑转移、EGFR 突变类型等多种临床病理特征是影响不同治疗效果的相关因素[11-12]。众多临床研究在一线环境中证实 EGFR-TKI 联合化疗可延长患者的 PFS，但对于总生存期（overall survival，OS）的获益并未取得一致的结果，且对于合并脑转移患者的生存获益尚存在争议。本研究旨在回顾已发表的随机对照试验，系统评价联合治疗的生存获益，并根据临床特征进行亚组分析，以期确定联合治疗的潜在获益人群，为临床治疗方案的个体化选择提供客观依据。本研究 PROSPERO 注册号为 CRD42023474650。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库发布的所有符合 EGFR-TKI 联合化疗对比单药 EGFR-TKI 一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者疗效及安全性的文章，检索关键词包括“Carcinoma，Non-Small-Cell Lung、non small cell lung cancer、NSCLC、EGFR、epidermal growth factor receptor、Tyrosine Kinase Inhibitors、chemotherapy、Pemetrexed、Cisplatin、Nidaplatin、Gemcitabine、Carboplatin、first-line、combined、randomized controlled trial”等以及多个相关主题词。为了更全面地检索相关文章，同时审查原始研究中引用的参考文献。检索时间为建库至 2023 年 11 月。PubMed 检索策略见附录。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型：英文发表的随机对照试验。

1.2.2 研究对象：经病理学诊断的未经系统全身治疗的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者。

1.2.3 干预措施：试验组为 EGFR-TKI 联合标准化疗，对照组为单纯 EGFR-TKI 治疗。

1.2.4 结局指标：主要结局为 PFS、OS；次要结局为客观缓解率（objective response rate，ORR）、疾病控制率（disease control rate，DCR）；安全性为≥ 3 级不良反应（adverse effects，AEs）发生情况。

1.3 排除标准

（1）研究中不包括 EGFR-TKI 联合化疗；（2）非一线治疗;（3）文献类型为回顾性研究、综述、病例报告、基础实验、荟萃分析、会议摘要或非英文出版物；（4）缺少完整数据或全文。

1.4 文献筛选及数据提取

2 名研究者根据纳入、排除标准独立进行文章筛选及数据提取，若提取过程中出现分歧，则由更高职称研究者第三方谨慎协商判定。提取数据如下：第一作者、试验名称、试验设计、发表年份、国家、治疗方案、样本量、临床特征如（EGFR 突变类型、性别、年龄、吸烟史、基线 ECOG 评分、脑转移、肝转移、组织学类型、临床分期）、疗效（PFS、OS、ORR、DCR）以及毒性（≥ 3 级 AEs）。若文章中未提供部分信息，尝试联系研究作者以获取更多信息，如果仍无法获得，描述为未报告（not reported，NR）。

1.5 结局评估

根据实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）1.1 评估[13]，疗效分为完全缓解（complete response CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）、疾病进展（progressive disease，PD）。ORR=（CR+PR）/ 总例数 ×100%；DCR=（CR+PR+SD）/ 总例数 ×100%。

1.6 偏倚风险评估

使用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中推荐的偏倚风险评估工具对纳入的随机对照试验进行质量评估，主要包括 7 项内容：随机序列的生成、分配隐藏、受试者及研究者的盲法、研究结果评估的盲法、结局数据的完整性、研究结果的选择性报告以及其他偏倚来源。由 2 名研究者根据评价标准独立进行质量评估，若汇总时出现分歧则协商解决。

1.7 统计学分析

使用 RevMan 5.4.1 版本进行数据分析，生存资料采用风险比（hazard ratio，HR）、二分类资料应用优势比（odds ratio，OR）表示并计算 95% 可信区间（confidence interval，CI）。研究间异质性采用 χ^2 检验或 I^2 值进行评估，若 P>0.05 或 I^2<50%，则采用固定效应模型，反之，则采用随机效应模型。若研究间存在显著异质性，应用 Stata 16MP 版本进行逐一剔除的敏感性分析确定异质性来源。根据 EGFR 突变类型、基线有无脑转移以及其他临床特征进行亚组分析，以 P<0.05 认为差异有统计学意义。对 PFS、OS 绘制漏斗图进行发表偏倚检测。

2　结果

2.1　文献检索结果

初检共获得 2 205 篇相关文献，剔除重复文献后剩余 1 685 篇文献；通过阅读标题及摘要后，剩余 107 篇文献；最后经阅读全文最终纳入 10 项研究，包括 12 篇文献[14-25]，其中 YANG 等[16]、CHENG 等[21]分别报告同一试验 NCT01469000 的 PFS 和 OS，MIYAUCHI 等[15]和 HOSOMI[18]分别报告同一试验 NEJ009 的 PFS 和 OS。具体研究筛选流程见图 1。

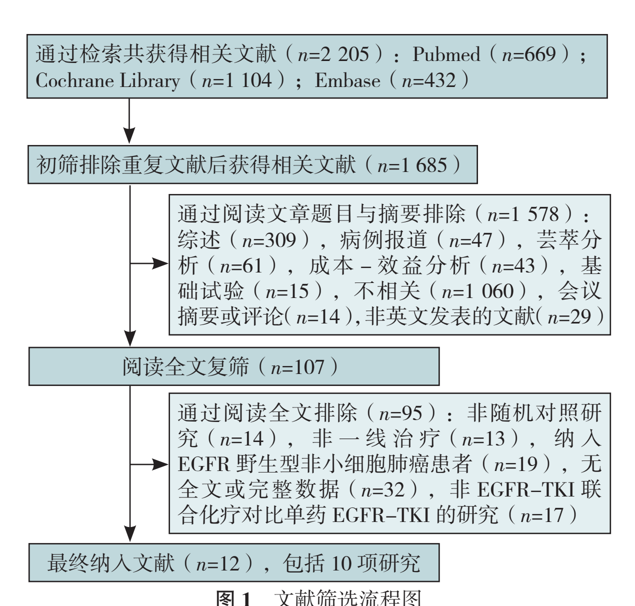


图 1　文献筛选流程图

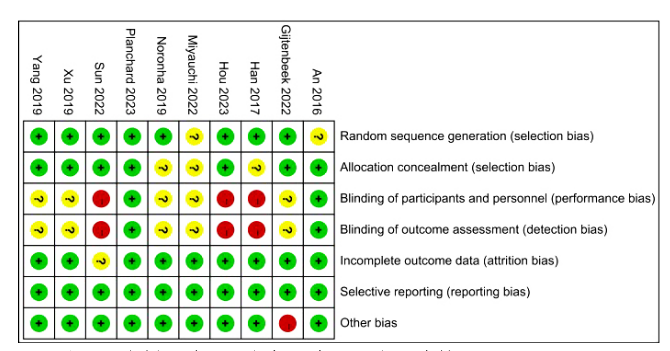
Figure 1　Flow chart of study selection

2.2　纳入文献的主要特征

10 项研究[14-25]共包括 2 029 例患者（试验组：1 049 例；对照组：980 例），亚洲及非亚洲人群均被纳入研究。其中 6 项研究[14-21]比较吉非替尼联合以培美曲塞为基础的化疗与吉非替尼作为一线治疗的疗效，2 项研究[22-23]比较埃克替尼联合化疗对比单药埃克替尼的疗效，1 项研究[24]分析厄洛替尼联合化疗的疗效，FLAURA2 研究[25]分析三代 TKI 奥希替尼联合化疗对比单药奥希替尼的疗效。所有研究描述了纳入患者的 EGFR 突变类型；4 项研究[14-15，17-18，25]分析了脑转移患者联合治疗的疗效。纳入研究的详细基本特征见表 1，纳入研究的生存分析资料见表 2。

2.3　纳入研究的偏倚风险评估

运用 Cochrane 系统评价手册中的偏倚风险评估工具对纳入的 10 项研究进行评估，在 RevMan 5.4.1 中构建了偏倚风险图及汇总表，见图 2、3，结果显示所有纳入的研究偏倚风险较低。



注：+ 为低风险；- 为高风险；？为不清楚。

图 2　偏倚风险图

Figure 2　Risk of bias graph

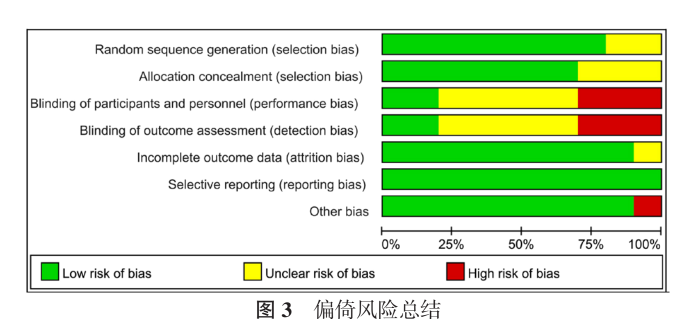


图 3　偏倚风险总结

Figure 3　Risk of bias summary

2.4　Meta 分析

2.4.1　PFS：纳入的 10 项研究[14-25]均报告了 PFS，研究间异质性较低（I^2=8%，P=0.37），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与 EGFR-TKI 单药治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.54，95%CI=0.49~0.60，P<0.000 01），见图 4。

7 项研究[14-19，21，23，25]报告了 EGFR 19Del 突变人群的 PFS，研究间异质性较低（I^2=10%，P=0.35），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与 EGFR-TKI 单药治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长携带 EGFR 19Del 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.54，95%CI=0.49~0.60，P<0.000 01）。6 项研究[14-16，18-19，21，23，25]报告了 EGFR L858R 突变人群的 PFS，研究间异质性较低（I^2=0，P=0.63），采用固定效应模型进行分析，结果显示，与 EGFR-TKI 单药治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长携带 EGFR L858R 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS（HR=0.54，95%CI=0.45~0.66，P<0.000 01），见图 5。

4 项研究[14-15，17-18，25]共纳入 539 例基线脑转移患者，研究间异质性较低（I^2=0，P=0.53），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，在伴随脑转移患者中，与单药 EGFR-TKI 治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长患者的 PFS（HR=0.42，95%CI=0.34~0.52，P<0.000 01）；5 项研究[15，17-18，22-23，25]报告了基线无脑转移患

者的PFS，共涉及1 106例患者，研究间异质性较低（I^2=0，P=0.41），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，在基线无脑转移患者中，与单药EGFR-TKI治疗相比，EGFR-TKI联合化疗可延长患者的PFS（HR=0.62，95%CI=0.53~0.72，P<0.000 01），见图6。另外，与基线无脑转移患者相比，基线脑转移患者在EGFR-TKI联合化疗中有更显著的PFS获益，差异有统计学意义（P=0.005）。

此外，还根据性别、年龄、基线ECOG评分、吸烟状况、是否亚洲人群分为不同亚组进行Meta分析，结果显示在所有亚组中EGFR-TKI联合化疗可延长患者的PFS（P<0.05），见表3。其中在年龄<65岁亚组中，

表1 纳入研究基本临床特征

Table 1 Basic clinical characteristics of the included studies

第一作者	发表年份	试验	实验设计	国家	治疗方案	样本量	EGFR突变（19Del，L858R突变，其他）	性别（男，女）	吸烟史（有，无）
AN等[20]	2016	NR	Ⅱ	中国	G+培美曲塞 G	45 45	17，28，0 16，29，0	25，20 25，20	26，19 25，20
HAN等[19]	2017	NCT02148380	Ⅱ	中国	G+培美曲塞和卡铂 G	40 41	21，19，0 21，20，0	15，25 18，23	13，27 14，27
XU等[23]	2019	NCT02031601	Ⅱ	中国	I+培美曲塞和卡铂 I	90 89	51，38，1 52，37，0	33，57 23，66	26，64 20，69
NORONHA等[17]	2019	CTRI/2016/08/007149	Ⅲ	印度	G+培美曲塞和卡铂 G	174 176	107，60，7 109，60，7	88，86 93，83	29,145 26,150
YANG等[16]和CHENG等[21]	2020/2016	NCT01469000	Ⅱ	东亚	G+培美曲塞 G	126 65	65，52，9 40，23，2	44，82 24，41	45，81 18，47
MIYAUCHI等[15]和HOSOMI[18]	2022/2020	NEJ009	Ⅲ	日本	G+培美曲塞和卡铂 G	170 172	93，69，8 95，67，10	56,114 64,108	73，96 75，97
SUN等[22]	2022	NCT01665417	Ⅱ	中国	培美曲塞或多西他赛和顺铂+I I	34 22	19，14，1 12，7，3	9，25 11，11	4，30 7，15
GIJTENBEEK等[24]	2022	NVALT-17	Ⅲ	荷兰	E+培美曲塞和顺铂 E	11 11	7，2，2 7，3，1	5，6 5，6	5，6 9，2
HOU等[14]	2023	GAPBRAIN	Ⅲ	中国	G+培美曲塞和顺铂/奈达铂 G	80 81	40，35，5 45，35，1	36，44 38，43	20，60 21，60
PLANCHAR等[25]	2023	FLAURA2	Ⅲ	国际	O+培美曲塞和顺铂/卡铂 O	279 278	169，106，4 168，107，3	106,173 109,179	NR NR

第一作者	基线ECOG评分（0，1，其他）	脑转移	肝转移	临床分期（晚期，复发）	年龄（≥65岁，<65岁）	组织学类型（腺癌、其他）	报告结果
AN等[20]	NR NR	23 24	5 5	45，0 45，0	NR NR	45，0 45，0	PFS/ORR/DCR/OS/AE
HAN等[19]	8，32，0 9，32，0	NR NR	NR NR	40，0 41，0	27，13 27，14	40，0 41，0	PFS/ORR/OS/AE
XU等[23]	45，39，6 39，42，8	0 0	NR NR	90，0 89，0	29，61 32，57	90，0 89，0	PFS/ORR/DCR/OS/AE
NORONHA等[17]	1，137，36 7，130，39	30 34	NR NR	174，0 176，0	NR NR	170，4 170，6	PFS/ORR/OS/AE
YANG等[16]和CHENG等[21]	39，87，0 21，44，0	NR NR	NR NR	105，21 57，8	79，47 43，22	126，0 65，0	PFS/ORR/DCR/OS/AE
MIYAUCHI等[15]和HOSOMI[18]	98，72，0 107，65，0	50 38	NR NR	145，24 142，30	NR NR	168，2 170，2	PFS/ORR/OS/AE
SUN等[22]	6，25，3 5，13，4	0 0	NR NR	34，0 22，0	NR NR	NR NR	PFS/OS/DCR/ORR/AE
GIJTENBEEK等[24]	8，3，0 7，4，0	NR NR	NR NR	11，0 11，0	NR NR	11，0 11，0	PFS/OS/ORR/AE
HOU等[14]	24，56，0 19，62，0	80 81	6 9	80，0 81，0	NR NR	76，4 77，4	PFS/ORR/DCR/OS/AE
PLANCHAR等[25]	104，174，1 102，176，0	116 110	43 66	279，0 278，0	NR NR	275，4 275，3	PFS/ORR/DCR/AE

注：EGFR=表皮生长因子受体；19Del=EGFR19外显子缺失；L858R=EGFR21外显子L858R突变；ECOG=东部肿瘤合作组；G=吉非替尼；E=厄洛替尼；I=埃克替尼；O=奥希替尼；NR=未报告；PFS=无进展生存期；OS=总生存期；ORR=客观缓解率；DCR=疾病控制率；AE=不良反应。

表 2 生存分析数据

Table 2 Survival analysis data

第一作者	方案	mPFS［*HR*（95%*CI*）］	mOS［*HR*（95%*CI*）］	ORR	DCR
AN[20]	G+ 培美曲塞 G	0.62（0.38~1.01）	0.85（0.46~1.57）	36/45 33/45	44/45 39/45
HAN[19]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	0.48（0.29~0.78）	0.36（0.20~0.67）	33/40 27/41	40/40 40/41
XU[23]	I+ 培美曲塞和卡铂 I	0.59（0.42~0.84）	0.81（0.54~1.22）	70/90 57/89	82/90 71/89
NORONHA[17]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	0.51（0.39~0.66）	0.45（0.31~0.65）	131/174 110/176	NR NR
YANG 等[16] 和 CHENG 等[21]	G+ 培美曲塞 G	0.67（0.5~0.9）	0.77（0.5~1.2）	101/126 48/65	117/126 61/65
MIYAUCHI 等[15] 和 HOSOMI[18]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	0.49（0.39~0.62）	0.82（0.64~1.06）	143/170 115/172	NR NR
SUN[22]	I+ 培美曲塞 / 多西他赛和顺铂 I	0.52（0.29~0.94）	0.76（0.37~1.56）	15/34 12/22	33/34 20/22
GIJTENBEEK[24]	E+ 培美曲塞和顺铂 E	0.24（0.07~0.83）	0.55（0.22~1.41）	7/11 6/11	NR NR
HOU[14]	G+ 培美曲塞和顺铂 / 奈达铂 G	0.39（0.27~0.58）	0.65（0.43~0.99）	64/80 52/81	76/80 77/81
PLANCHARD[25]	O+ 培美曲塞和顺铂 / 卡铂 O	0.62（0.49~0.79）	NR	256/279 230/278	266/279 259/278

注：mPFS= 中位无进展生存期，mOS= 中位总生存期，ORR= 客观缓解率，DCR= 疾病控制率，NR= 未提及。

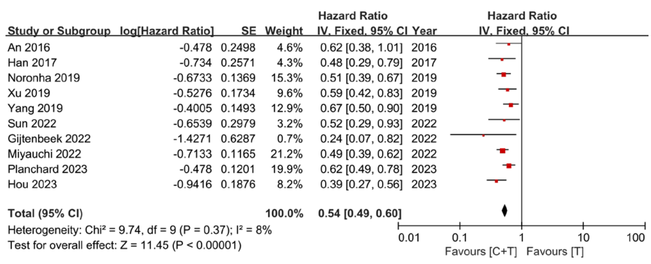


图 4 试验组和对照组中位 PFS 比较的森林图

Figure 4 Forest plot of comparison of median PFS between experimental group and control group

图 5 EGFR 19Del 和 L858R 突变人群中试验组和对照组中位 PFS 比较的森林图

Figure 5 Forest plot of comparison of median PFS between experimental group and control group with 19Del mutation and L858R mutation

研究间存在中等异质性（I^2=65%，P=0.01），敏感性分析表明排除任一研究后结果依旧稳健。

注：brain metastases 为基线脑转移亚组，non-brain metastases 为基线无脑转移亚组。

图 6 基线脑转移及无脑转移患者中试验组和对照组中位 PFS 比较的森林图

Figure 6 Forest plot of comparison of median PFS between experimental group and control group with brain metastases and non-brain metastases

2.4.2 OS：纳入的 9 项研究[14-24]报告了 OS 的结果且均是分析一代 EGFR-TKI 联合化疗的疗效。研究间异质性较低（I^2=38%，P=0.11），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与 EGFR-TKI 单药治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长患者的 OS（HR=0.69，95%CI=0.59~0.79，P<0.000 01），见图 7。

表 3 不同临床特征的试验组和对照组中位 PFS 比较

Table 3 Comparison of median PFS between experimental group and control group with different clinical characteristics

临床特征	纳入研究（项）	I^2 值（%）	*HR*	95%*CI*	*P* 值
性别					
男	7[14–19，21，23，25]	35	0.54	（0.43~0.67）	<0.000 01
女	7[14–19，21，23，25]	18	0.54	（0.46~0.64）	<0.000 01
吸烟状况					
有	6[14–16，18–19，21，23，25]	26	0.53	（0.40~0.68）	<0.000 01
无	6[14–16，18–19，21，23，25]	2	0.55	（0.47~0.65）	<0.000 01
基线 ECOG 评分					
0 分	6[14–16，18–19，21，23，25]	25	0.59	（0.46~0.75）	<0.000 1
1 分	6[14–16，18–19，21，23，25]	0	0.52	（0.44~0.61）	<0.000 01
年龄					
<65 岁	6[14–16，18–19，21，23，25]	65	0.54	（0.41~0.72）	<0.000 1
≥ 65 岁	6[14–16，18–19，21，23，25]	14	0.55	（0.44~0.69）	<0.000 01
亚洲人群					
是	8[14–23]	0	0.53	（0.47~0.60）	<0.000 01
否	2[24–25]	36	0.45	（0.22~0.91）	0.03

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year
An 2016	-0.1627	0.3132	5.5%	0.85 [0.46, 1.57]	2016
Han 2017	-1.005	0.3084	5.6%	0.37 [0.20, 0.67]	2017
Noronha 2019	-0.801	0.1889	15.0%	0.45 [0.31, 0.65]	2019
Xu 2019	-0.2087	0.2079	12.4%	0.81 [0.54, 1.22]	2019
Yang 2019	-0.2554	0.2233	10.8%	0.77 [0.50, 1.20]	2019
Gijtenbeek 2022	-0.5853	0.4739	2.4%	0.56 [0.22, 1.41]	2022
Miyauchi 2022	-0.194	0.1287	32.4%	0.82 [0.64, 1.06]	2022
Sun 2022	-0.2748	0.3671	4.0%	0.76 [0.37, 1.56]	2022
Hou 2023	-0.427	0.2127	11.9%	0.65 [0.43, 0.99]	2023
Total (95% CI)			100.0%	0.69 [0.59, 0.79]	

Heterogeneity: Chi² = 12.95, df = 8 (P = 0.11); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 5.16 (P < 0.00001)
0.05 0.2 1 5 20
Favours [C+T] Favours [T]

图 7 试验组和对照组 OS 比较的森林图

Figure 7 Forest plot of comparison of OS between experimental group and control group

在基于 NSCLC 患者携带的 EGFR 突变类型进行的亚组分析中，EGFR-TKI 单药治疗和 EGFR-TKI 联合化疗的 OS 比较，差异均无统计学意义（EGFR 19Del 亚组：*HR*=0.59，95%*CI*=0.31~1.12，*P*=0.11；EGFR L858R 突变亚组：*HR*=0.88，95%*CI*=0.63~1.21，*P*=0.43），见图 8。其中，关于 EGFR 19Del 亚组患者的 OS 分析异质性较高，但考虑仅纳入 2 项研究[14–15，18]，未进行敏感性分析，考虑研究间异质性与纳入患者类型有关，HOU 等[14]研究仅涉及基线脑转移患者。

2 项研究[14–15，18]报告基线脑转移患者的 OS 结果，3 项研究[15，22–23]报告基线无脑转移患者的 OS 结果。Meta 分析结果显示，在基线脑转移患者中，与 EGFR-TKI 单药治疗相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长患者的 OS（*HR*=0.69，95%*CI*=0.51~0.94，*P*=0.02）；而在基线无脑转移患者中，EGFR-TKI 单药治疗和 EGFR-TKI 联合化疗的 OS 比较，差异无统计学意义 *HR*=0.79，95%*CI*=0.63~1.00，*P*=0.05），见图 9。

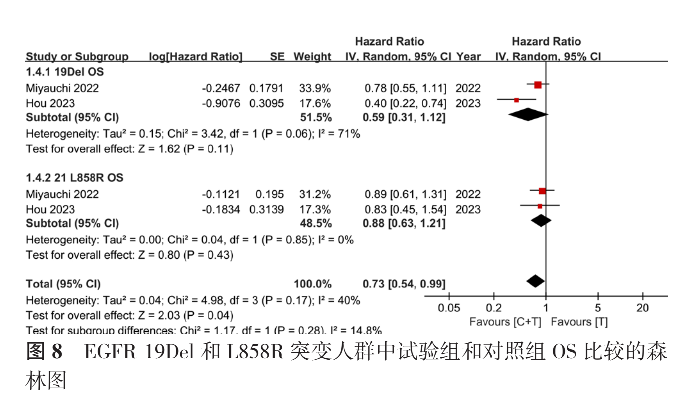


图 8 EGFR 19Del 和 L858R 突变人群中试验组和对照组 OS 比较的森林图

Figure 8 Forest plot of comparison of OS between experimental group and control group with 19Del mutation and L858R mutation

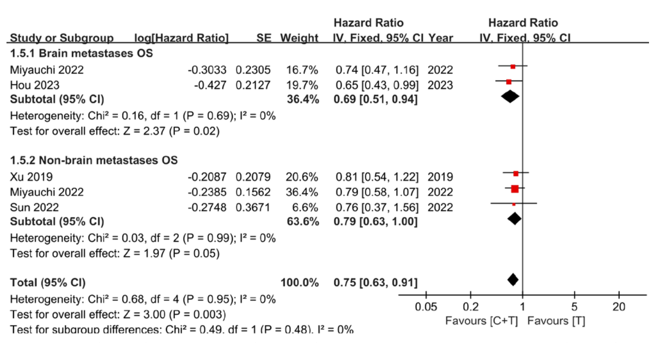


图 9 基线脑转移及无脑转移患者中试验组和对照组 OS 比较的森林图

Figure 9 Forest plot of comparison of OS between experimental group and control group with brain metastases and non-brain metastases

8 项研究[14–23]报告了亚洲人群的 OS 结果，研究间存在中等异质性（I^2=45%，*P*=0.08），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，在亚洲人群中，与单药 EGFR-TKI 相比，EGFR-TKI 联合化疗可延长患者的 OS（*HR*=0.69，95%*CI*=0.60~0.80，*P*<0.000 01），见图 10。

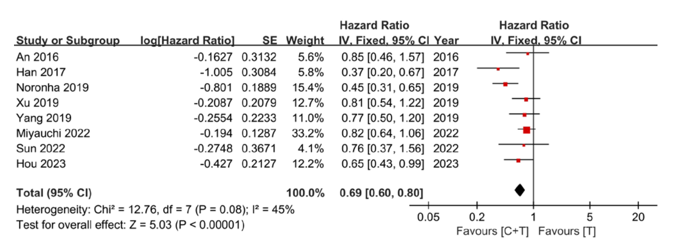


图 10 亚洲患者中试验组和对照组 OS 比较的森林图

Figure 10 Forest plot of comparison of OS between experimental group and control group with the Asian population

2.4.3 ORR：10 项研究[14–25]报告了 ORR，见表 2。研究间异质性较低（I^2=0，P=0.62），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与单纯 EGFR-TKI 组相比，EGFR-TKI 联合标准化疗组可提高 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 ORR（OR=1.95，95%CI=1.57~2.42，P<0.000 01），见图 11。

Study or Subgroup	C+T Events	C+T Total	T Events	T Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
An 2016	36	45	33	45	5.4%	1.45 [0.54, 3.89]	2016
Han 2017	33	40	27	41	3.8%	2.44 [0.86, 6.92]	2017
Noronha 2019	131	174	110	176	22.3%	1.83 [1.15, 2.90]	2019
Xu 2019	70	90	57	89	10.5%	1.96 [1.02, 3.80]	2019
Yang 2019	101	126	48	65	10.3%	1.43 [0.71, 2.90]	2019
Gijtenbeek 2022	7	11	6	11	1.8%	1.46 [0.26, 8.05]	2022
Miyauchi 2022	143	170	115	172	15.0%	2.63 [1.56, 4.41]	2022
Sun 2022	15	34	12	22	6.7%	0.66 [0.22, 1.93]	2022
Hou 2023	64	80	52	81	8.5%	2.23 [1.09, 4.54]	2023
Planchard 2023	256	279	230	278	15.6%	2.32 [1.37, 3.94]	2023
Total (95% CI)		1049		980	100.0%	1.95 [1.57, 2.42]	
Total events	856		690				

Heterogeneity: Chi² = 7.17, df = 9 (P = 0.62); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.11 (P < 0.00001)
0.02 0.1 1 10 50
Favours [C+T] Favours [T]

图 11 试验组和对照组 ORR 比较的森林图

Figure 11 Forest plot of comparison of ORR between experimental group and control group

2.4.4 DCR：7 项研究[14，16，19，20–23，25]报告了 DCR，见表 2。研究间异质性较低（I^2=0，P=0.57），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与单纯 EGFR-TKI 组相比，EGFR-TKI 联合标准化疗组可提高 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 DCR（OR=1.76，95%CI=1.13~2.74，P=0.01），见图 12。

2.4.5 安全性：纳入的 10 项研究[14–25]均报告了≥ 3 级不良事件，见表 4。两组在肝功能障碍 / 转氨酶升高（P=0.43）及皮疹（P=0.50）发生率比较中，差异无统计学意义。EGFR-TKI 联合化疗白细胞减少（OR=8.00，95%CI=2.02~31.75，P=0.003）、中性粒细胞减少（OR=10.18；95%CI=2.42~42.78，P=0.002）、贫血（OR=11.02；95%CI=4.26~28.47，P<0.000 01）、血小板减少（OR=10.42；95%CI=3.14~34.6，P=0.000 1）、厌食（OR=5.30；95%CI=2.1~13.38，P=0.000 4）以及腹泻（OR=2.26，95%CI=1.31~3.92，P=0.003）发生率高于 EGFR-TKI 单药治疗。EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的≥ 3 级不良事件总体发生率高于单纯 EGFR-TKI 治疗，差异有统计学意义（OR=4.25，95%CI=2.74~6.61，P<0.000 01），见图 13。

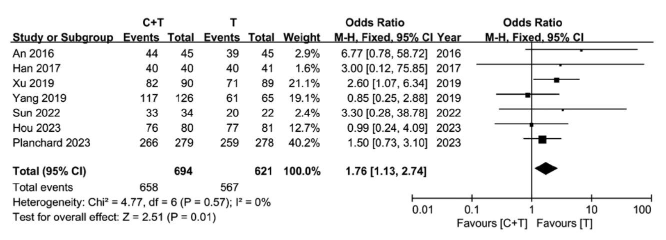


图 12 试验组和对照组 DCR 比较的森林图

Figure 12 Forest plot of comparison of DCR between experimental group and control group

2.5 发表偏倚及敏感性分析

因为纳入的研究数量有限（n=10），未采用 Egger's

表 4 严重不良反应

Table 4 Severe adverse events

第一作者	方案	白细胞减少	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	肝功能障碍 / 转氨酶升高	皮疹	厌食	腹泻
AN[20]	G+ 培美曲塞 G	5/45 4/45	10/45 9/45	2/45 1/45	0/45 0/45	NR NR	2/45 2 /45	0/45 0/45	2/45 1/45
HAN[19]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	0/40 0/41	4/40 0/41	0/40 0/41	0/40 0/41	4/40 1/41	4/40 4/41	0/40 0/41	0/40 0/41
XU[23]	I+ 培美曲塞和卡铂 I	11/90 0/85	NR NR	0/90 0/85	0/90 0/85	11/90 3/85	3/90 3/85	0/90 0/85	2/90 1/85
NORONHA[17]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	NR NR	26/164 0/170	32/164 2/170	8/164 0/170	8/164 5/170	8/164 8/170	2/164 0/170	23/164 14/170
YANG 等[16] 和 CHENG 等[21]	G+ 培美曲塞 G	NR NR	6/126 1/65	4/126 0/65	NR NR	NR NR	2/126 1/65	NR NR	1/126 1/65
MIYAUCHI 等[15] 和 HOSOMI[18]	G+ 培美曲塞和卡铂 G	36/170 1/171	53/170 1/171	36/170 4/171	29/170 0/171	21/170 38/171	7/170 5/171	12/170 2/171	7/170 2/171
SUN[22]	I+ 培美曲塞 / 多西他赛和顺铂 I	3/34 0/22	NR NR	NR NR	0/34 0/22	NR NR	0/34 0/22	NR NR	NR NR
GIJTENBEEK[24]	E+ 培美曲塞和顺铂 E	NR NR	1/11 0/11	0/11 0/11	NR NR	NR NR	1/11 0/11	1/11 0/11	1/11 0/11
HOU[14]	G+ 培美曲塞和顺铂 / 奈达铂 G	3/80 0/81	6/80 0/81	3/80 1/81	1/80 0/81	NR NR	2/80 1/81	4/80 0/81	4/80 0/81
PLANCHARD[25]	O+ 培美曲塞和顺铂 / 卡铂 O	9/276 1/275	37/276 2/275	55/276 1/275	19/276 3/275	NR NR	1/276 0/275	8/276 2/275	8/276 1/275

注：NR= 未提及。

检验探索发表偏倚来源，运用漏斗图进行 PFS 及 OS 的发表偏倚检测，结果显示每项研究的分散点基本均匀对称分布在倒漏斗图中，表明存在发表偏倚的可能性较小。另外，还针对异质性较高的结果（I^2>50%），进行逐一剔除的敏感性分析，结果显示，除安全性分析中肝功能障碍 / 转氨酶升高亚组结果不稳健外，其余结果指标均提示稳健，肝功能障碍 / 转氨酶升高亚组的异质性来源可能是 NEJ009 研究[15, 18]，因为该组中单药 EGFR-TKI 的肝功能障碍发生率高于联合治疗组，排除该研究后，其结局依旧稳健。

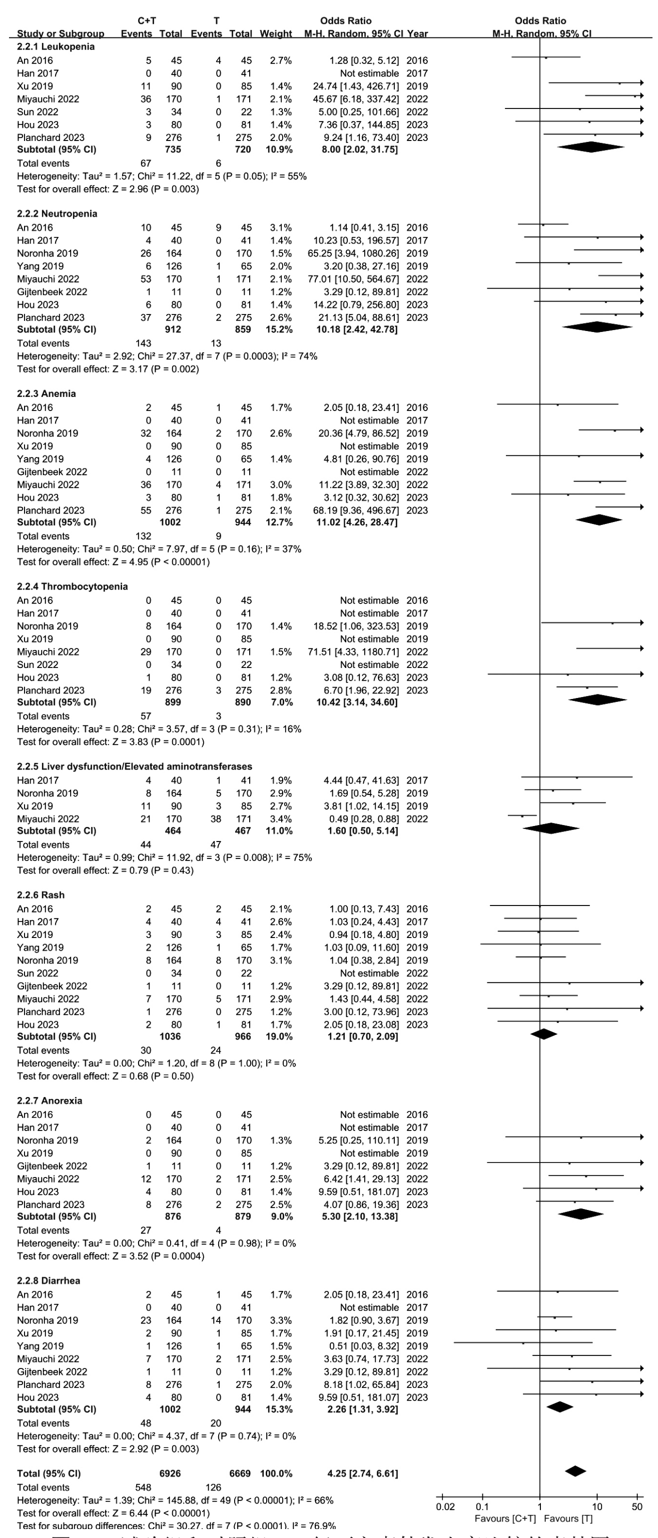


图 13　试验组和对照组≥ 3 级不良事件发生率比较的森林图

Figure 13　Forest plot of comparison of adverse events（Grades ≥ 3）between experimental group and control group

3　讨论

NSCLC 的发病率仍然呈上升趋势，尤其是新型抗肿瘤药物开发以来，患者有效生存期的延长，不可避免地发生继发性耐药，成为癌症相关死亡的首要原因，为全球带来巨大的社会经济负担。众多学者为克服这一困境，对多种联合治疗方案进行探索，临床前研究表明，细胞毒性药物与 EGFR-TKI 的联用可协同诱导细胞死亡并且抑制血管内皮生长因子诱导的异常血管生成，从而达到改善瘤内药物递送的目的[26]。目前在全球已经进行了多项随机对照试验评估 EGFR-TKI 联合化疗在一线环境中的疗效及安全性。

为了更好地了解联合治疗的疗效，本研究纳入 10 项研究评估 EGFR-TKI 联合化疗对比单药 EGFR-TKI 对 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效及安全性，同时根据临床病理特征进行亚组分析，结果表明 EGFR-TKI 联合化疗对比 EGFR-TKI 单药显著改善了 NSCLC 患者的 ORR 及 DCR，延长了患者的 PFS 及 OS。与 WU 等[27]关于一代 EGFR-TKI 的荟萃分析结果一致，特别指出双药化疗及同步化疗与更好的 OS 获益相关。但 ZHU 等[28]荟萃分析未显示出联合治疗组的 DCR 及 OS 获益。分析这一原因可能是后者纳入的样本量较少，后续治疗强度欠佳，并未严格限制 EGFR 突变群体等导致最终 OS 获益不明显。既往研究表明，在化疗联合 EGFR-TKI 和单药 EGFR-TKI 治疗组中获得性 EGFR T790M 突变的发生率相似，而且后续应用三代 EGFR-TKI 的 PFS 在两组之间也没有统计学差异[14]，这可能是一线 PFS 获益最终转化为 OS 获益的潜在原因。

EGFR 19Del 与 EGFR L858R 突变的患者是两个不同的疾病群体，既往有研究表明，奥希替尼和一代 EGFR-TKI 的联合化疗分别是 EGFR 19Del 与 EGFR L858R 突变的晚期 NSCLC 患者的首选一线治疗[29]。本研究分析数据也同样支持上述结果，两个亚组在联合治疗组均可以获得显著的 PFS 获益且两组之间无显著差异，尽管与携带 EGFR L858R 突变的患者相比，携带 EGFR19Del 的 NSCLC 患者有更好的 OS 获益趋势但差异均无统计学意义（*HR*=0.59 与 0.88）。然而 MOSCA 等[30]荟萃分析表明，EGFR 19Del 的患者在单药三代 EGFR-TKI 治疗中可以获得显著 PFS 及 OS 的获益（OS：*HR*=0.67，95%*CI*=0.51~0.87），在携带 EGFR L858R 突

变的患者中三代 EGFR-TKI 无明显的 OS 获益，而本研究表明联合治疗组可以降低携带 EGFR L858R 突变患者 12% 的死亡风险（*HR*=0.88 与 1.00）。因此，三代 EGFR-TKI 似乎是携带 EGFR 19Del NSCLC 患者的优选治疗方案，而对于 EGFR L858R 突变的患者 EGFR-TKI 联合化疗方案可能疗效更好，但是总体来说，携带 EGFR L858R 突变晚期 NSCLC 患者预后更差。EGFR 19Del 与 EGFR L858R 突变 NSCLC 患者之间的不同基因组景观可以间接解释这一现象。既往研究表明，在一、二代 EGFR-TKI 治疗进展后，与携带 L858R 突变的患者相比，携带 EGFR19DeL 的患者，尤其是 E746_A750del 亚型的患者具有更高的获得性 T790M 突变频率，以至于后线治疗中奥希替尼的应用促进更好的 OS［31-32］。而 EGFR L858R 突变的患者更易携带伴随突变［33］，从而导致肿瘤异质性增加或者生存信号通路的旁路激活，对生存产生负面影响。化疗可以减少 EGFR-TKI 治疗对于细胞亚群的选择性压力，非选择性杀伤预先存在的部分耐药细胞群并且可以上调转化生长因子 α（transforming growth factor α，TGF-α）表达和释放，促进 EGFR 通路的激活从而增加 EGFR-TKI 的抗肿瘤作用［34］。既往多项回顾性研究也表明，合并肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53，TP53）突变或肿瘤突变负荷增加是单药 EGFR-TKI 治疗疗效欠佳的预测因子，强化的一线治疗，如联合化疗可能是该类型患者的有效治疗方式［35-37］。此外，ZHOU 等［38］研究发现与 EGFR 19DeL 患者相比，携带 EGFR L858R 突变的患者存在更高水平的基线程序性细胞死亡蛋白配体 1（programmed cell death protein ligands，PD-L1）表达及 CD8+ 耗竭 T 淋巴细胞浸润，导致对 EGFR-TKI 的治疗效果欠佳，但对免疫治疗联合抗血管生成治疗的敏感性可能更高。因此，基于分子检测技术的发展，在未来根据基因组景观及免疫学微环境给予患者个体化的联合治疗方案以及寻找 EGFR-TKI 联合化疗的最佳获益人群是未来研究的重点。

脑转移是单药 EGFR-TKI 疗效不良的预测因子，目前三代 EGFR-TKI 因其优越的颅内疗效已被欧洲肿瘤内科学会推荐为 EGFR 阳性 NSCLC 脑转移患者的首选一线治疗［39］。然而，在 FLAURA 及 FLAURA 中国研究中基线脑转移患者应用三代 EGFR-TKI 的 OS 获益均不显著［40-41］。一项荟萃分析也表明在脑转移亚组中，相比于一代 EGFR-TKI，三代 EGFR-TKI 并未带来 OS 获益（*HR*=0.88，95%*CI*=0.65~1.21）［30］。本研究结果可能为基线脑转移患者提供了一种潜在替代的一线治疗方案，在基线伴有脑转移的患者应用 EGFR-TKI 联合化疗具有更好的 PFS［*HR*=0.42，95%*CI*=0.34~0.52，*P*<0.000 01］及 OS 获益［*HR*=0.69，95%*CI*=0.51~0.94，*P*=0.02］。此外，既往多项荟萃分析表明，在基线脑转移患者中，EGFR-TKI 联合抗血管生成也没有带来 OS 获益（*HR*=0.69，95%*CI*=0.46-1.02，*P*=0.06）［30，42］，因此，一代 EGFR-TKI 联合化疗可能是基线脑转移患者的最佳一线治疗选择，但应该谨慎解读这一结果，因为样本量较少，仅涉及两项研究，仍需大型前瞻性研究进一步验证。

亚裔及非亚裔患者在 EGFR 突变频率、疾病特点、对治疗的反应中存在明显差异［43］。本研究根据亚裔及非亚裔进行亚组分析，结果显示在联合治疗过程中两组均有显著的 PFS 获益。此外，在亚洲人群中，联合治疗组也与更好的 OS 相关。研究表明 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者应用 EGFR-TKI 联合化疗一线治疗的反应不受种族的影响。在 FLAURA 研究中［40］，预先分层的亚洲及非亚洲患者中无进展生存风险比也相似，然而，在死亡风险比方面，两组之间却存在巨大差异（亚洲组：*HR*=1.00，95%*CI*=0.75~1.32； 非亚洲组：*HR*=0.54，95%*CI*=0.38~0.77），这一结局可能与社会经济因素或医疗保健差异等有关。因此，对于亚洲患者来说，一代 EGFR-TKI 联合化疗可能是三代 EGFR-TKI 一线治疗的潜在替代方案，尤其是对于医疗保健不完善或相对贫困的国家。

在严重不良反应的分析中，与单药 EGFR-TKI 相比，联合治疗组显著增加了≥ 3 级不良反应的发生率（*P*<0.000 01），尤其是血液学相关毒性的发生率显著更高，其次是胃肠道毒性，这与既往报道的化疗所致的常见不良反应类似，可能与细胞毒性药物非选择性抑制细胞增殖有关。在 EGFR-TKI 引起的毒性方面，如≥ 3 级皮疹及肝功能障碍无显著差异，说明化疗并没有增加 EGFR-TKI 的毒性。除了联合治疗方案探索之外，如何准确管理增加的不良反应，也是需要重视的问题。目前有多种药物治疗措施来治疗特异性不良反应，而开发新型靶向药物特异性载体可能成为提高疗效并减轻毒副作用发生的潜在方法。几项临床前研究已经证明通过药物修饰增加药物的选择性递送，可以减少不良反应的发生。为提高靶病灶的选择性及渗透性，ZHU 等［44］研究团队将串联纳米胶束 Angiopep-2 与多西紫杉醇结合促进了化疗药物的渗透及肿瘤细胞摄取，增强了神经胶质瘤的杀伤作用，提供了高效且特异性的化疗且几乎没有毒副作用。LI 等［45］将索拉非尼与载脂蛋白 E 肽交联修饰形成新型 ApoE-Ms-SF 用于治疗肝细胞癌，体外细胞试验表明可以通过增加靶病灶的药物浓度、延长循环时间等增强血管生成的抑制作用、促进肿瘤细胞凋亡并减少毒副作用的发生。因此，相信针对 EGFR-TKI 的靶向纳米药物的开发，可以为患者带来高效减毒的新方案。

本研究仍有一些局限性：（1）纳入的研究有限，

仅 1 篇关于三代 EGFR-TKI 联合化疗一线治疗疗效的研究，未对一代 EGFR-TKI 联合化疗与三代 EGFR-TKI 联合化疗进行亚组分析；（2）本研究的结果，尤其是亚组分析，仅涉及纳入研究的部分患者且各研究之间的分层因素不同，这可能对结果产生影响；（3）OS 的结果可能会因为后线治疗方案的选择或治疗强度而受到影响，而本研究并不能对此进行分析；（4）可能某些特定亚组适合联合治疗，但纳入的某些研究未对这些亚组进行事前设定，而且治疗方案之间的疗效比较仅是 HR 值之间的间接比较，这可能会影响亚组分析的结果；（5）两项研究的 HR 及 95%*CI* 是根据 TIERNEY 等[46]提出的方法推倒的，可能不具有直接从原始研究的生存曲线中提取数据的准确性。

4 小结

在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗中，与单药 EGFR-TKI 相比，EGFR-TKI 联合化疗可显著延长患者的 PFS、OS，并改善 ORR、DCR。联合治疗的严重不良反应发生率有所增加，尤其是血液学相关不良反应，但可耐受。临床特征的亚组分析表明，与基线非脑转移患者相比，基线脑转移亚组联合治疗有更好的 PFS 及 OS 获益，而年龄、ECOG 评分、性别、种族、吸烟史等临床特征与 PFS 获益无显著关系。对于基线脑转移、携带 EGFR L858R 突变以及亚洲患者来说，EGFR-TKI 联合化疗可能是标准一线治疗的潜在替代治疗方案，而对于携带 EGFR 19del 的患者三代 EGFR-TKI 能够带来更大的 OS 获益，仍是首选治疗方案。在未来应该将 EGFR 突变类型、基线脑转移、种族、合并 TP53 突变、肿瘤突变负荷等作为预先分层因素进行大型前瞻性临床研究验证研究结果，从而指导临床的一线治疗选择。

作者贡献：史健负责文章的修订，把控论文的质量，对文章整体负责；王亚静负责文章的设计与构思、图表的制作、结果解读以及文章的撰写；侯冉、黄娅婕和段晓阳负责文献检索策略的制定、文献筛选、数据提取以及风险偏倚的评估。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SIEGEL R L，MILLER K D，WAGLE N S，et al. Cancer statistics，2023［J］. CA Cancer J Clin，2023，73（1）：17-48. DOI：10.3322/caac.21763.

[2] TESTA U，CASTELLI G，PELOSI E. Lung cancers：molecular characterization，clonal heterogeneity and evolution，and cancer stem cells［J］. Cancers，2018，10（8）：248. DOI：10.3390/cancers10080248.

[3] MITSUDOMI T，YATABE Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer［J］. Cancer Sci，2007，98（12）：1817-1824. DOI：10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x.

[4] LI S Y，CHOI Y L，GONG Z L，et al. Comprehensive characterization of oncogenic drivers in Asian lung adenocarcinoma［J］. J Thorac Oncol，2016，11（12）：2129-2140. DOI：10.1016/j.jtho.2016.08.142.

[5] TIAN X L，GU T X，LEE M H，et al. Challenge and countermeasures for EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer［J］. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2022，1877（1）：188645. DOI：10.1016/j.bbcan.2021.188645.

[6] ETTINGER D S，WOOD D E，AISNER D L，et al. NCCN guidelines® insights：non-small cell lung cancer，version 2.2023［J］. J Natl Compr Canc Netw，2023，21（4）：340-350. DOI：10.6004/jnccn.2023.0020.

[7] FU K，XIE F C，WANG F，et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance［J］. J Hematol Oncol，2022，15（1）：173. DOI：10.1186/s13045-022-01391-4.

[8] CAI W J，LIN D M，WU C Y，et al. Intratumoral heterogeneity of ALK-rearranged and ALK/EGFR coaltered lung adenocarcinoma［J］. J Clin Oncol，2015，33（32）：3701-3709. DOI：10.1200/JCO.2014.58.8293.

[9] CHEN Y，ZHANG C，JIN S D，et al. Pemetrexed induces ROS generation and cellular senescence by attenuating TS-mediated thymidylate metabolism to reverse gefitinib resistance in NSCLC［J］. J Cell Mol Med，2023，27（14）：2032-2044. DOI：10.1111/jcmm.17799.

[10] LA MONICA S，MADEDDU D，TISEO M，et al. Combination of gefitinib and pemetrexed prevents the acquisition of TKI resistance in NSCLC cell lines carrying EGFR-activating mutation［J］. J Thorac Oncol，2016，11（7）：1051-1063. DOI：10.1016/j.jtho.2016.03.006.

[11] YANG F，ZHANG W G，SHANG X L，et al. Comparison of the efficacy and safety of first-line treatments based on clinicopathological characteristics for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer：a systematic review and network meta-analysis［J］. Crit Rev Oncol Hematol，2022，177：103760. DOI：10.1016/j.critrevonc.2022.103760.

[12] LIN J H，LIN D，XU L，et al. The association between clinical prognostic factors and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor（EGFR-TKI）efficacy in advanced non-small-cell lung cancer patients：a retrospective assessment of 94 cases with EGFR mutations［J］. Oncotarget，2017，8（2）：3412-3421. DOI：10.18632/oncotarget.13787.

[13] WATANABE H，OKADA M，KAJI Y，et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline（version 1.1）［J］. Gan To Kagaku Ryoho，2009，36（13）：2495-2501.

[14] HOU X，LI M C，WU G W，et al. Gefitinib plus chemotherapy vs gefitinib alone in untreated EGFR-mutant non-small cell lung cancer in patients with brain metastases：the GAP BRAIN open-label，randomized，multicenter，phase 3 study［J］. JAMA Netw Open，2023，6（2）：e2255050. DOI：10.1001/

jamanetworkopen.2022.55050.
[15] MIYAUCHI E, MORITA S, NAKAMURA A, et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J] . J Clin Oncol, 2022, 40 (31) : 3587-3592. DOI: 10.1200/JCO.21.02911.
[16] YANG J C, CHENG Y, MURAKAMI H, et al. A randomized phase 2 study of gefitinib with or without pemetrexed as first-line treatment in nonsquamous NSCLC with EGFR mutation: final overall survival and biomarker analysis [J] . J Thorac Oncol, 2020, 15 (1) : 91-100. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.09.008.
[17] NORONHA V, PATIL V M, JOSHI A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38 (2) : 124-136. DOI: 10.1200/JCO.19.01154.
[18] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38 (2) : 115-123. DOI: 10.1200/JCO.19.01488.
[19] HAN B H, JIN B, CHU T Q, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: a randomized controlled trial [J] . Int J Cancer, 2017, 141 (6) : 1249-1256. DOI: 10.1002/ijc.30806.
[20] AN C L, ZHANG J J, CHU H J, et al. Study of gefitinib and pemetrexed as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation [J] . Pathol Oncol Res, 2016, 22 (4) : 763-768. DOI: 10.1007/s12253-016-0067-4.
[21] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J] . J Clin Oncol, 2016, 34 (27) : 3258-3266. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9218.
[22] SUN S J, HAN J D, LIU W, et al. Sequential chemotherapy and icotinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer [J] . World J Clin Cases, 2022, 10 (18) : 6069-6081. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i18.6069.
[23] XU L S, QI Q, ZHANG Y, et al. Combination of icotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma in patients with sensitive EGFR mutations: a randomized controlled study [J] . Lung Cancer, 2019, 133: 23-31. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.008.
[24] GIJTENBEEK R G P, VAN DER NOORT V, AERTS J G J V, et al. Randomised controlled trial of first-line tyrosine-kinase inhibitor (TKI) versus intercalated TKI with chemotherapy for EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(4): 00239-02022. DOI: 10.1183/23120541.00239-2022.
[25] PLANCHARD D, JÄNNE P A, CHENG Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC [J] . N Engl J Med, 2023, 389 (21) : 1935-1948. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434.
[26] AO L Y, FANG S C, ZHANG K X, et al. Sequence-dependent synergistic effect of aumolertinib-pemetrexed combined therapy on EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma with pre-clinical and clinical evidence [J] . J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41 (1) : 163. DOI: 10.1186/s13046-022-02369-3.
[27] WU Q, LUO W X, LI W, et al. First-generation EGFR-TKI plus chemotherapy versus EGFR-TKI alone as first-line treatment in advanced NSCLC with EGFR activating mutation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . Front Oncol, 2021, 11: 598265. DOI: 10.3389/fonc.2021.598265.
[28] ZHU C M, LIAN X Y, ZHANG H Y, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors alone or in combination with chemotherapy for non-small-cell lung cancer with EGFR mutations: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(3): 664-670. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_195_20.
[29] XIE T J, ZOU Z H, LIU C C, et al. Front-line therapy in EGFR exon 19 deletion and 21 Leu858Arg mutations in advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis [J] . Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9311875. DOI: 10.1155/2021/9311875.
[30] MOSCA M, CONCI N, DI FEDERICO A, et al. First-generation epidermal growth factor receptor inhibitors plus antiangiogenic drugs versus third-generation epidermal growth factor receptor inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J] . JCO Precis Oncol, 2023, 7: e2300073. DOI: 10.1200/PO.23.00073.
[31] HUANG L T, ZHANG S L, HAN C B, et al. Impact of EGFR exon 19 deletion subtypes on clinical outcomes in EGFR-TKI-Treated advanced non-small-cell lung cancer [J] . Lung Cancer, 2022, 166: 9-16. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.01.014.
[32] LIANG H R, PAN Z K, WANG W, et al. The alteration of T790M between 19 del and L858R in NSCLC in the course of EGFR-TKIs therapy: a literature-based pooled analysis [J] . J Thorac Dis, 2018, 10 (4) : 2311-2320. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.150.
[33] HONG S D, GAO F F, FU S, et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer [J] . JAMA Oncol, 2018, 4 (5) : 739-742. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0049.
[34] CHENG H, AN S J, DONG S, et al. Molecular mechanism of the schedule-dependent synergistic interaction in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cell lines treated with paclitaxel and gefitinib [J] . J Hematol Oncol, 2011, 4: 5. DOI: 10.1186/1756-8722-4-5.
[35] SHANG K, HUANG H X, XU Y K, et al. Efficacy and safety analyses of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer with an EGFR/TP53 co-mutation [J] . BMC Cancer, 2022, 22 (1) : 1295. DOI: 10.1186/s12885-022-10391-z.
[36] YANG Z Y, CHEN Y, WANG Y N, et al. Efficacy of EGFR-TKI plus chemotherapy or monotherapy as first-line treatment for

advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients with co-mutations［J］. Front Oncol，2021，11：681429. DOI：10.3389/fonc.2021.681429.

［37］CHENG M L，OXNARD G R. Does TMB impact the effectiveness of TKIs in EGFR-mutant NSCLC?［J］. Clin Cancer Res，2019，25（3）：899-900. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-18-2368.

［38］ZHOU J，YU X，HOU L K，et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor remodels tumor microenvironment by upregulating LAG-3 in advanced non-small-cell lung cancer［J］. Lung Cancer，2021，153：143-149. DOI：10.1016/j.lungcan.2021.01.010.

［39］PASSARO A，LEIGHL N，BLACKHALL F，et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer［J］. Ann Oncol，2022，33（5）：466-487. DOI：10.1016/j.annonc.2022.02.003.

［40］RAMALINGAM S S，VANSTEENKISTE J，PLANCHARD D，et al. Overall survival with osimertinib in untreated，EGFR-mutated advanced NSCLC［J］. N Engl J Med，2020，382（1）：41-50. DOI：10.1056/NEJMoa1913662.

［41］CHENG Y，HE Y，LI W，et al. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC：FLAURA China，A randomized study［J］. Target Oncol，2021，16（2）：165-176. DOI：10.1007/s11523-021-00794-6.

［42］LI R J，LI W Y，ZHANG F，et al. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer：a meta-analysis of randomized clinical trials［J］. Eur J Med Res，2023，28（1）：302. DOI：10.1186/s40001-023-01272-7.

［43］KIM E. Comparing EGFR tyrosine kinase inhibitor treatments in EGFR-mutated non-small cell lung cancer across Asian and non-Asian patients：a plain language summary［J］. Future Oncol，2022，18（4）：417-424. DOI：10.2217/fon-2021-0684.

［44］ZHU Y Q，JIANG Y，MENG F H，et al. Highly efficacious and specific anti-glioma chemotherapy by tandem nanomicelles co-functionalized with brain tumor-targeting and cell-penetrating peptides［J］. J Control Release，2018，278：1-8. DOI：10.1016/j.jconrel.2018.03.025.

［45］LI Y W，WEI J J，WEI Y H，et al. Apolipoprotein E peptide-guided disulfide-cross-linked micelles for targeted delivery of sorafenib to hepatocellular carcinoma［J］. Biomacromolecules，2020，21（2）：716-724. DOI：10.1021/acs.biomac.9b01419.

［46］TIERNEY J F，STEWART L A，GHERSI D，et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis［J］. Trials，2007，8：16. DOI：10.1186/1745-6215-8-16.

（收稿日期：2024-08-26；修回日期：2024-10-13）
（本文编辑：贾萌萌）